



IT00/196

MINISTERO DELL'INDUSTRIA, DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

DIREZIONE GENERALE DELLA PRODUZIONE INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

10/009225



REC'D 28 AUG 2000

WIPO PCT

4

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per INV. IND

N. RM99A000309 DEL 17.05.1999

*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito*

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Roma, li

2 AGO. 2000

X IL DIRETTORE DELLA DIVISIONE

Ing. DI CARLO

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

A. RICHIEDENTE(I)

1) Denominazione VALLETTA Giampiero N.G. P/F
 Residenza Ceprano, FR codice V L L G P R 5 0 T 2 1 C 4 7 9 P
 2) Denominazione _____
 Residenza _____ codice _____

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

Cognome e nome BANCHETTI Marina ed altri Cod. fiscale _____
 Denominazione studio di appartenenza Ing. Barzanò & Zanardo Roma S.p.A.
 Via Piemonte n. 26 città ROMA Cap 00187 (prov) R/M

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

Ing. Barzanò & Zanardo Roma S.p.A.
 Via Piemonte n. 26 città ROMA Cap 00187 (prov) R/M

D. TITOLO classe proposta (sez./cl/sci) _____ gruppo/sottogruppo _____

"Composizione per il trattamento del prurito uremico e di forme di prurito non riconducibili a lesioni organiche". -

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SI ☐ NO ☒ SE ISTANZA: DATA _____ N° PROTOCOLLO _____

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome e nome cognome e nome
 1) VALLETTA Giampiero 3) _____
 2) _____ 4) _____

F. PRIORITÀ

nazione o tipo di numero di domanda data di deposito Allegato
 organizzazione priorità S/R
 1) _____
 2) _____

SCIOGLIMENTO RISERVE

Data N. Protocollo

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, denominazione _____

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

NESSUNA

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es. N. pag. riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)
 Doc. 1) 2 25
 N. tav. disegno
 Doc. 2) _____
 Doc. 3) 1 Lettera d'incarico
 Doc. 4) _____ designazione inventore
 Doc. 5) _____ documenti di priorità con traduzione in italiano
 Doc. 6) _____ autorizzazione o atto di cessione
 Doc. 7) _____ nominativo completo del richiedente

SCIOGLIMENTO RISERVE

Data N° Protocollo

Confronta singole priorità

8) attestati di versamento, totale lire CINQUECENTOSESSANTACINQUEMILA obbligatorio

COMPILATO IL 17/05/1999FIRMA DEL(I) VALLETTA GiampieroUN MANDATARIO
per se e per gli altriCONTINUA S/NO N/OIng. Barzanò & Zanardo Roma S.p.A.

Marina Banchetti

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA S/NO S/I

UFFICIO PROVINCIALE IND. COMM. ART. DI _____

ROMA

codice 58VERBALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA 99A000300 Reg. AL'anno millenovecento NOVANTANOVE, il giorno DICIASSETTE, del mese di MAGGIOIl(I) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di n. 00 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraportato.

ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE _____

IL DEPOSITANTE

timbro
dell'Ufficio

L'UFFICIALE ROGANTE

L'Ufficiale Rogante
Savio Allert

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE

NUMERO DOMANDA

NUMERO BREVETTO

REG. A

ROSPETTO A

DATA DI DEPOSITO 17/05/1999

DATA DI RILASCIO

A. RICHIEDENTE(I)

1) Denominazione

2) Denominazione

VALLETTA Giampiero

D. TITOLO

"Composizione per il trattamento del prurito uremico e di forme di prurito non riconducibili a lesioni organiche".-

Classe proposta (sez./cl./scl/)

(gruppo/sottogruppo)

L. RIASSUNTO

Uso di un'associazione di due principi attivi vitaminici, la riboflavina o vitamina B₂ e l'acido nicotinico o niacina, ovvero, in alternativa a questo, l'ammide corrispondente, nota come niacinammide o nicotinammide (o vitamina PP), per il trattamento del prurito generalizzato associato ad insufficienza renale cronica (prurito uremico, prurito dei dializzati), nonché di forme di prurito non attribuibili a specifiche patologie interne o dermatologiche (prurito "sine materia"), come il prurito senile e quelli localizzati nelle regioni anale e genitale esterna maschile e femminile.

M. DISEGNO



DESCRIZIONE

77 M 33 A 000000

a corredo di una domanda di brevetto per invenzione avente per titolo:

"Composizione per il trattamento del prurito uremico e di forme di prurito non riconducibili a lesioni organiche"

a nome: Giampiero VALLETTA

Inventori: lo stesso Richiedente

La presente invenzione riguarda una composizione per il trattamento del prurito uremico e di forme di prurito non riconducibili a lesioni organiche. Più in particolare, l'invenzione concerne l'uso di un'associazione di due principi attivi vitaminici, la riboflavina o vitamina B₂ e l'acido nicotinico o niacina, ovvero, in alternativa a questo, l'amide corrispondente, nota come niacinammide o nicotinammide (o vitamina PP), per il trattamento del prurito generalizzato associato ad insufficienza renale cronica, nonché di forme di prurito non attribuibili a specifiche patologie interne o dermatologiche, come il prurito senile e quelli localizzati nelle regioni anale e genitale esterna maschile e femminile.

Come è noto, la sensazione cutanea definita correntemente prurito può essere considerata una risposta uniforme ad un'ampia varietà di stimoli fisici o chimici, che possono provenire da fonti interne o esterne e che agiscono sui recettori nervosi cutanei, situati principalmente nella zona di giunzione dermoepidermica e intorno ai follicoli piliferi. Si ritiene comunemente che il dolore, la temperatura e il tatto siano tutte sensazioni condotte dalla stessa rete di fibre nervose libere

Ing. Barzani G. Ranardo
Roma s.p.a.

non mielinizzate, terminanti nella pelle. Una stimolazione minima di tali fibre causerebbe il prurito, mentre una stimolazione più intensa si tradurrebbe in vere e proprie sensazioni di dolore. Pur trasmettendosi attraverso le stesse fibre, gli impulsi nervosi del prurito hanno una frequenza notevolmente più bassa di quelli del dolore; tuttavia, se in reazione allo stimolo ci si gratta, con l'intensità del grattamento aumenta anche la frequenza degli impulsi nervosi, e di conseguenza la sensazione da pruriginosa diventa dolorosa.

Come già notato, il prurito può essere suscitato da numerosissime circostanze, sia fisiologiche che patologiche: soprattutto se generalizzato ed associato a lesioni cutanee, come vescicole e papule, esso è spesso effetto di una malattia dermatologica primaria, e ne rappresenta in molti casi il sintomo fondamentale per la diagnosi; in assenza di lesioni cutanee, esso può invece avere origine, in molti casi, da malattie sistemiche, come ad esempio neoplasie, malattie metaboliche o endocrine, patologie renali,ematologiche o epatiche, o anche da manifestazioni allergiche o di reazione a farmaci. In altri casi, infine, il prurito diviene sintomo unico dominante cronico, senza possibilità di alcun chiarimento eziopatogenetico, e in questo caso si parla di prurito "sine materia": si tratta, cioè, di una sintomatologia da cause sconosciute, non classificabile in assenza di alterazioni cutanee ed extracutanee identificabili. I soli segni oggettivi di tale disturbo, secondari, si limitano a tracce di grattamento del tipo di qualche escoriazione lineare e, perdurando la situazione, a piccole papule secondarie (papule da grattamento) e a segni di lichenificazione con iperpigmentazione nei casi più

Ing. Barzani G. Barzani
Roma s.p.a.

cronici.

Alla categoria dei pruriti "sine materia" appartengono quelli che si manifestano, senza alcuna relazione con lesioni organiche o con manifestazioni patologiche, nelle zone genitali esterne (come il prurito vulvare e quello scrotale) e nella zona perianale, nonché il prurito senile, una manifestazione generalizzata molto diffusa tra i soggetti sopra i 65 anni di età. In quest'ultimo caso, una volta esclusa la possibilità di patologie quali la scabbia, il pemfigoide bolloso, il lichen planus e l'eczema, o di malattie sistemiche caratterizzate da sintomatologia pruriginosa quali quelle precedentemente menzionate, la sensazione di prurito deve essere attribuita appunto al cosiddetto prurito senile, che si ritiene dovuto principalmente a disidratazione cutanea. La secchezza della pelle, combinata in genere con l'esposizione a condizioni ambientali di bassa umidità ed elevata temperatura, induce sottili fratture e desquamazioni della pelle nel soggetto anziano, che si accompagnano a prurito diffuso e persistente.

Nonostante i meccanismi di sviluppo del prurito siano stati oggetto di numerosi e circostanziati studi e siano attualmente noti numerosi mediatori chimici del prurito, quali l'istamina, la callicreina e varie endopeptidasi (papaina, tripsina, catepsina, proteasi eritrocitarie, enzimi lisosomiali), l'effettivo meccanismo attraverso cui tali agenti stimolano la reazione del prurito non è stato del tutto chiarito, ed è per questo motivo che vari agenti utilizzati con successo contro certe forme di prurito, quali ad esempio gli antistaminici o i corticosteroidi, sono del tutto inefficaci contro altre. Per la terapia dei pruriti "sine materia", e in particolare

Ing. Barrano G. Ranardo
Roma s.p.a.

dei pruriti senili e di quelli che colpiscono la zona anale e quelle genitali esterne, sono stati finora utilizzati cortisonici, antistaminici e agenti di idratazione della pelle, ma tutti senza successo apprezzabile.

Un'altra forma di prurito attualmente senza una valida terapia, nonostante le molte informazioni disponibili circa le cause scatenanti, è quella ricollegabile all'insufficienza renale cronica, nota come prurito uremico. Si tratta di uno dei più fastidiosi sintomi dell'insufficienza renale, che si ritiene dovuto principalmente all'accumulo di sostanze tossiche nell'organismo, e che colpisce circa l'80% dei pazienti sottoposti a dialisi. In questi pazienti si manifestano spesso disidratazione cutanea, anemia, difetti dell'emostasi come ecchimosi ed ematomi, ed iperparatroidismo secondario (con prurito e lesioni da grattamento). L'uso abbondante di emollienti raramente causa miglioramenti apprezzabili. In alcuni casi la sintomatologia si riduce quando il paziente uremico entra in dialisi, suggerendo che si verifichi con ciò la rimozione di una sostanza pruritogenica, ma in molti casi il prurito persiste anche successivamente, ed è resistente a tutti i tentativi terapeutici, sia sistemici che topici. Anche su questi tipi di pruriti si cerca di intervenire normalmente con terapie antistaminiche o con corticosteroidi, per lo più senza alcun successo. In effetti, tale tipo di prurito, non derivando dalla liberazione in circolo di molecole come istamina, callicreina, ecc., non può rispondere alla terapia con antistaminici; inoltre, essendo il blocco del metabolismo, con il conseguente accumulo di metaboliti intermedi, confinato all'interno dei mitocondri, non ci si può attendere alcuna influenza benefica dalla dialisi stessa.

Ing. Barzani G. Barzani
Roma s.p.a.



La presente invenzione si propone pertanto lo scopo di fornire un rimedio terapeutico valido per il trattamento delle forme di prurito "sine materia" e del prurito uremico, che consenta di risolvere definitivamente, mediante una terapia farmacologica consistentemente efficace e priva di controindicazioni, tali forme patologiche finora irrisolte. A tale scopo è stata presa in considerazione, nell'ambito della ricerca che ha condotto all'invenzione, una particolare associazione vitaminica, costituita da acido nicotinico o 3-piridincarbossilico (o dall'ammide corrispondente, la nicotinammide, nota anche come vitamina PP) e da riboflavina (nota anche come vitamina B₂).

Il primo dei due componenti dell'associazione è un ben noto fattore vitaminico che si trova in natura in numerosi tessuti vegetali ed animali, ed in particolare in alimenti quali carni, pollami, pesce, fegato, rognoni, uova, noci, burro, latte e lievito. Nell'uomo esso può anche essere sintetizzato a partire dall'amminoacido triptofano, ma questa unica fonte è normalmente insufficiente per evitare problemi di carenza. Il nome di vitamina PP (P.P. factor, pellagra preventive factor) è legato alla sua funzione fondamentale di agente terapeutico contro la pellagra, una malattia da carenza vitaminica che si sviluppa appunto in regimi di alimentazione privi dell'amminoacido triptofano (o, corrispondentemente, di niacina o di nicotinammide), come può essere, ad esempio, una dieta basata sostanzialmente sul mais e con scarso apporto di proteine animali.

La funzione biologica dell'acido nicotinico, che si esplica soltanto dopo la conversione dello stesso, nell'organismo, in nicotinamide

Ing. Barzani G. Barzani
Roma s.p.a.

adenin-dinucleotide (NAD) o in nicotinamide adenin-dinucleotide fosfato (NADP), è quella di agire da coenzima per numerose proteine che catalizzano le reazioni di ossidoriduzione essenziali per la respirazione tissutale. Tale processo biologico è infatti il risultato di numerose reazioni ossidoriduttive che si compiono all'interno delle cellule, in particolare all'interno dei mitocondri, con lo scopo di ossidare quella parte di materiale che arriva alle cellule (tramite la circolazione sanguigna) per essere utilizzata per la produzione di energia. Tra i vari enzimi (ossidoriduttasi) responsabili dei processi ossidativi, che svolgono la loro funzione sottraendo una molecola di H_2 al substrato, quelli noti come deidrogenasi non possono utilizzare l'ossigeno molecolare come accettore immediato dell'idrogeno staccato al substrato, ma devono servirsi dei coenzimi piridinici (NAD e NADP) in qualità di accettori. Pertanto, la presenza di tali coenzimi è di fondamentale importanza per il corretto svolgimento dei cicli di produzione dell'energia ad esempio dai glucidi (glicolisi e ciclo di Krebs) e dagli acidi grassi (beta-ossidazione), o nella utilizzazione dell'urea (ciclo dell'ornitina).

In conseguenza di quanto precede, la presenza di adeguati livelli di acido nicotinico e/o di nicotinammide (o di triptofano) nell'organismo è essenziale per una pelle sana, per il normale funzionamento del tratto gastrointestinale, per il mantenimento del sistema nervoso e per la sintesi degli ormoni sessuali. Sintomi di carenza possono essere debolezza muscolare, fatica generale, perdita di appetito, eruzioni cutanee, stomatiti, insonnia, nausea ed emicrania mentre, come già ricordato, carenze severe producono la pellagra. I dosaggi di acido nicotini-

Ing. Barzani & Barzani
Roma s.p.a.

co, di nicotinammide o di adatti derivati (come il metil-nicotinato) normalmente utilizzati per il trattamento della pellagra sono dell'ordine di 50 mg, per via orale, fino a 10 volte al giorno. Nel caso la terapia orale sia impossibile, si ricorre a somministrazioni endovenose di 25 mg per 2 o più volte al giorno.

È anche noto che l'acido nicotinico e la nicotinammide possono essere efficaci nel migliorare la circolazione sanguigna, e nel ridurre elevati tassi di colesterolo. In relazione al primo effetto, esistono infatti prodotti per applicazione topica a base di nicotinammide, con funzioni di rubefacente ed analgesico locale, per il trattamento di dolori muscolari e reumatismi. In relazione al secondo effetto, l'uso sistemico di niacina, a dosaggi superiori a quelli sopra indicati per le carenze vitaminiche (fino a 2-6 g al giorno), è stato ampiamente sperimentato per la terapia dell'iperlipemia, per la riduzione dei tassi ematici di colesterolo. Ai forti dosaggi sistemici richiesti per questa indicazione terapeutica, tuttavia, sia l'acido nicotinico che la nicotinammide hanno mostrato un certo numero di effetti collaterali, tra cui reazioni gastrointestinali (dolori addominali e nausea), epatotossicità e, soprattutto, fastidi come vampate (eritema cutaneo), formicolii e prurito.

Appunto allo scopo di ridurre tali effetti collaterali pur con i dosaggi richiesti per la terapia antiiperlipemica, sono state proposte modifiche alla molecola dell'acido nicotinico, con la realizzazione di vari derivati, associazioni di niacina o nicotinammide con altri principi attivi e coadiuvanti, forme di dosaggio e formulazioni particolari. Un esempio di simili varianti è descritto nel brevetto europeo EP-B-0349235, relativo

Ing. Barzani & Barzani
Roma s.p.a.

ad una composizione antiiperlipemica a base di acido nicotinico in cui il principio attivo viene mescolato con gomma guar, acidi organici e cariche minerali farmaceuticamente accettabili, nonché altri opportuni eccipienti, appunto allo scopo di ottenere un preparato per somministrazione orale che non provochi gli indesiderati effetti di prurito e vampate tipici della niacina ad alto dosaggio.

Un altro esempio di prodotto sistemico che sfrutta l'attività della niacina per il trattamento dell'iperlipemia cercando al tempo stesso di minimizzarne gli effetti collaterali è descritto nella pubblicazione brevettuale internazionale WO-A-9632942, in cui una quantità terapeuticamente efficace di nicotinato è associata con un farmaco antiinfiammatorio non sterideo (FANS), preferibilmente in una forma a rilascio protratto. Secondo la descrizione, il FANS ha appunto lo scopo di ridurre l'azione irritativa che caratterizza la niacina quando usata come antiiperlipemico.

Nonostante uno degli effetti indesiderati più tipici dell'acido nicotinico e della nicotinammide ad alto dosaggio sia proprio il prurito, tali agenti sono stati anche proposti, per lo più in formulazioni per applicazione topica, per la terapia di affezioni cutanee in cui il prurito è una delle manifestazioni sintomatiche. Ad esempio, la domanda di brevetto internazionale PCT pubblicata con il No. WO 98/52927 descrive composizioni dermatologiche a base di niacina, di nicotinammide o di loro derivati esterei che vengono applicate sulla cute per il trattamento di acne, macchie senili, micosi, pruriti e punture di insetti, cellulite, vene varicose e ustioni. L'elenco delle affezioni trattate, oltre ad essere

Ing. Barzani G. Barzani
Roma s.p.a.



estremamente generico, non è supportato da alcun dato sperimentale o prova clinica che consenta di valutare gli effetti terapeutici ottenuti con i preparati dermatologici e cosmetici descritti.

Nell'ambito degli studi che hanno condotto alla presente invenzione, è stato trovato che la somministrazione sistemica di acido nicotnico o di nicotinammide, non ai dosaggi elevati tipici dell'uso come agente antiiperlipemico, ma a quelli più ridotti tipici dell'uso come agente antipellagra, pur non provocando le reazioni secondarie di vampate e prurito che sono state riportate per gli alti dosaggi, non ha tuttavia neanche una grande efficacia nel combattere le forme di prurito di interesse per l'invenzione. In effetti, il prurito uremico e dei dializzati e le forme di prurito "sine materia" precedentemente riferite non hanno mostrato di rispondere in maniera soddisfacente alla somministrazione di formulazioni a base di sola nicotinammide o di solo acido nicotnico. È stato invece trovato che l'effetto desiderato viene ottenuto mediante la somministrazione sistemica di un'associazione in cui all'azione della niacina o della corrispondente amide viene affiancata quella di un altro agente vitaminico noto, la riboflavina o vitamina B₂.

Tale composto (7,8-dimetil-10-(D-ribo-2,3,4,5-tetraidrossipentil) isoallossazina) è anch'esso un fattore nutrizionale di primaria importanza, che si trova principalmente in latte, uova, formaggi, fegato, cuore, rognoni e vegetali verdi, e che esplica le proprie funzioni biologiche all'interno dell'organismo sotto forma di componente essenziale di due coenzimi, il flavin-mononucleotide (FMN) e il flavin-adenin-dinucleotide (FAD). Questi ultimi, come i due enzimi piridinici sopra ricordati, coope-

Ing. Barzani & Zanardo
Roma s.p.a.

rano con le flavoproteine respiratorie ossidando il substrato per mezzo della sottrazione da esso di una molecola di idrogeno ma, a differenza di NAD e NADP, possono cedere tale idrogeno direttamente all'ossigeno molecolare. Inoltre, il potenziale ossidoriduttivo di FMN e FAD è tale che questi composti possono ossidare i coenzimi piridinici ridotti: infatti, la funzione delle flavoproteine (di cui, come detto, FMN e FAD costituiscono i coenzimi) è da una parte quella di ossidare direttamente i substrati e dall'altra quella di contribuire al funzionamento dei coenzimi piridinici, riossidandoli una volta che questi si sono ridotti interagendo con un substrato.

Da quanto precede, considerando che in pratica i coenzimi piridinici (NAD e NADP) possono svolgere la loro funzione soltanto in presenza di flavoproteine, cioè di riboflavina, si può comprendere come la presenza di entrambi questi agenti sia necessaria per un corretto funzionamento dei meccanismi metabolici, e come un deficit di entrambi induca da una parte un rallentamento nella produzione di energia da parte dell'organismo e dall'altra un accumulo indesiderato di metaboliti intermedi, i quali possono a loro volta essere considerati all'origine delle forme di prurito qui considerate. In effetti, senza voler circoscrivere la portata dell'invenzione nei limiti di particolari teorie patogenetiche, un'ipotesi che può ragionevolmente spiegare sia le forme di prurito "sine materia", in cui non sono presenti vere e proprie alterazioni patologiche interne o cutanee, che il prurito uremico e dei soggetti sottoposti a dialisi, è quella che vede un'alterazione del meccanismo metabolico della respirazione cellulare alla base della manifestazione, e che pro-

Ing. Barzani G. Barzani
Roma s.p.a.

pone pertanto di rimettere in perfetta efficienza il meccanismo metabolico alterato, somministrando al sistema la necessaria quantità sia di NAD e di NADP che di FMN e di FAD. Tale intervento si ottiene, secondo l'invenzione, mediante la somministrazione, per via sistemica, di una associazione di niacina o nicotinammide con riboflavina, nelle opportune proporzioni e agli opportuni dosaggi complessivi.

Forma pertanto oggetto specifico della presente invenzione l'uso di un'associazione di acido nicotinico o di nicotinammide con riboflavina per la produzione di un preparato per la terapia e/o la profilassi del prurito associato ad insufficienza renale cronica (prurito uremico, prurito dei dializzati) e di forme di prurito non riconducibili a lesioni organiche. In modo specifico, queste ultime forme di prurito nei confronti delle quali l'associazione dell'invenzione è particolarmente efficace comprendono prurito senile, prurito vulvare, prurito scrotale e prurito anale.

Per le indicazioni terapeutiche della presente invenzione, i due principi attivi debbono essere somministrati ad un dosaggio compreso tra 0,5 e 750 mg al giorno di niacina o di nicotinammide, e tra 0,1 e 250 mg al giorno di riboflavina. Preferibilmente, detta associazione comprende niacina o nicotinammide e riboflavina in un rapporto ponderale reciproco compreso tra 40:1 e 10:1, mentre il rapporto di massima preferenza è pari a 20:1 (nicotinammide : riboflavina). Secondo un protocollo terapeutico particolarmente efficace, si somministrano 50 mg x 2 al giorno di nicotinammide e 2,5 mg x 2 al giorno di riboflavina, protrando il trattamento almeno fino alla scomparsa del prurito, e poi si

Ing. Barzani G. Ranardo
Roma s.p.a.

prosegue con dosaggi ridotti per 15 giorni circa.

I composti dell'invenzione possono essere somministrati in modi diversi, ad esempio per via orale o per via parenterale. Per tali somministrazioni i due principi attivi possono essere incorporati in formulazioni farmaceutiche convenzionali, che possono contenere additivi usuali nella tecnica farmaceutica quali, ad esempio, agenti dolcificanti, aromatizzanti, coloranti, ricoprenti e conservanti, diluenti inerti come carbonato di calcio, carbonato di sodio, lattosio e talco, agenti leganti come amido, gelatina e polivinilpirrolidone, agenti sospendenti come metilcellulosa o idrossietilcellulosa e agenti inibenti quali lecitina, poliossietilenstearato e poliossimetilensorbitan-monoleato, agenti riducenti come acido ascorbico e suoi sali. Le formulazioni per uso parenterale possono anche contenere i principi attivi disciolti o sospesi in acqua distillata, in unione con i comuni eccipienti farmaceuticamente accettabili.

Uno schema terapeutico particolarmente efficace per il trattamento del prurito senile, di quello anale e dei pruriti che colpiscono gli organi genitali esterni è il seguente. 1^a fase: nicotinammide 50 mg x 2 al giorno e riboflavina 2,5 mg x 2 al giorno fino a scomparsa del prurito; poi proseguire con nicotinammide 50 mg e riboflavina 2,5 mg al giorno per 15 giorni; 2^a fase: continuare ad assumere per 15 giorni al mese 50 mg di nicotinammide e 2,5 mg di riboflavina al giorno. È consigliabile assumere l'associazione per via orale, dopo i pasti, con abbondante acqua (almeno mezzo bicchiere). Nel caso in cui si sospenda la terapia della 2^a fase, alla ricomparsa del prurito sarà necessario ricominciare

Ing. P. Baranoff-Ranardo
Roma s.p.a.



dalla 1^a fase.

Uno schema terapeutico adatto al trattamento del prurito uremico (in assenza di dialisi) è il seguente. 1^a fase: nicotinammide 50 mg x 2 al giorno e riboflavina 2,5 mg x 2 al giorno fino a scomparsa del prurito; poi proseguire con nicotinammide 50 mg e riboflavina 2,5 mg per 3 volte alla settimana per 15 giorni; 2^a fase: continuare ad assumere nicotinammide 50 mg e riboflavina 2,5 mg per 3 volte alla settimana per 15 giorni al mese. Anche in questo caso la forma di somministrazione preferita è quella orale, ed anche in questo caso dopo aver sospeso la terapia di mantenimento si dovrà poi ricominciare dalle modalità della 1^a fase. Nel trattamento dei soggetti affetti da prurito uremico in corso di dialisi la terapia è la stessa sopra riportata per la 1^a fase, salvo che la prosecuzione del trattamento con dose dimezzata ha luogo somministrando tale dose dopo ogni seduta dialitica (sempre dopo il pasto e con mezzo bicchiere d'acqua).

Come già notato, in alternativa alla somministrazione per via orale si può usare la via parenterale, con un dosaggio preferito di 20 mg di nicotinammide e 1 mg di riboflavina 1 o 2 volte al giorno.

Secondo un suo ulteriore aspetto specifico, la presente invenzione ha ad oggetto composizioni per la terapia e/o la profilassi del prurito associato ad insufficienza renale cronica (prurito uremico, prurito dei dializzati) e di forme di prurito non riconducibili a lesioni organiche comprendenti, come principi attivi, acido nicotinico o nicotinammide e riboflavina. È evidente, tuttavia, che i preparati dell'invenzione non necessariamente debbono contenere entrambi i principi attivi in un

Ing. Barzani G. Ranardo
Roma s.p.a.

unico prodotto, in quanto è anche possibile somministrare separatamente, purché con la posologia prescritta, acido nicotinico o nicotinammide da una parte e riboflavina dall'altra.

Alcuni risultati sperimentali ottenuti nell'ambito della presente invenzione, inclusi i dati clinici riguardanti le prestazioni dell'associazione proposta in confronto all'uso dell'acido nicotinico o della nicotinammide da soli, vengono riportati a titolo meramente esemplificativo nel seguito.

1^a serie di prove - terapia con associazione nicotinammide-riboflavina

1° caso - uomo dell'età di 67 anni in dialisi trisettimanale - All'inizio della prova, il paziente era da circa due anni in dialisi trisettimanale con sedute di 4 ore. Da circa 4 anni accusava prurito diffuso che, dapprima lieve, si era via via intensificato fino a diventare insopportabile. Essendosi rivolto, per risolvere questo problema, ai medici che lo avevano in cura, ha ricevuto antistaminici per circa sei mesi senza alcun beneficio, per cui aveva sospeso tale cura. Successivamente, ha ricevuto 50 mg di nicotinammide + 2,5 mg di riboflavina x 2 al giorno, per via orale. Dopo 5 giorni dall'inizio della cura il prurito era scomparso. Ha continuato questa terapia per altri 15 giorni. In seguito il dosaggio è stato ridotto alla metà, con somministrazione solo dopo la seduta dialitica. Ai successivi controlli effettuati ogni mese è continuata a persistere una totale assenza di prurito.

2° caso - uomo dell'età di 65 anni con insufficienza renale cronica - Il paziente soffriva di insufficienza renale cronica da circa 4 anni, con valori di azotemia di 105 mg % ml e di creatininemia di 3 mg % ml. Era

Ing. Barzani & Barzani
Roma s.p.a.

seguito da un nefrologo. Da circa 15 mesi aveva iniziato ad accusare prurito diffuso ingravescente, che da 9 mesi era diventato insopportabile. Le terapie proposte ed attuate dal medico curante non avevano portato giovamenti di sorta. È stato quindi curato con un'associazione di 50 mg di nicotinammide + 2,5 mg di riboflavina x 2 al dì, per via orale. Dopo 6 giorni il prurito è cessato del tutto, e la terapia è stata continuata per altri 10 giorni. In seguito si è ridotto il dosaggio alla metà, per os, per 15 giorni al mese. Ai successivi controlli effettuati ogni mese il paziente ha riferito assenza di prurito.

3° caso - donna dell'età di 67 anni con prurito senile - La paziente lamentava da circa tre anni un prurito diffuso, che era andato intensificandosi. Dapprima aveva consultato il medico di base che l'aveva inviata dal dermatologo. Non essendo state evidenziate malattie cutanee la paziente era stata visitata dall'internista, che aveva diagnosticato un prurito senile ed aveva prescritto misure igieniche ed antistaminici, dai quali la paziente non aveva ottenuto benefici. È stata pertanto trattata con 50 mg di nicotinammide + 2,5 mg di riboflavina x 2 al giorno, per via orale. Dopo 5 giorni il prurito è cessato del tutto, e la terapia è proseguita per altri 10 giorni. In seguito la terapia è stata ridotta a metà dosaggio, per 15 giorni al mese. Ai successivi controlli ogni mese la paziente non riferiva alcun prurito.

4° caso - donna dell'età di 46 anni con prurito vulvare e anale - La sintomatologia localizzata era di grave entità da circa due anni. Era stato consultato dapprima un gastroenterologo per il prurito anale e in seguito un ginecologo per quello vulvare, i quali non avevano riscontrato alcuna

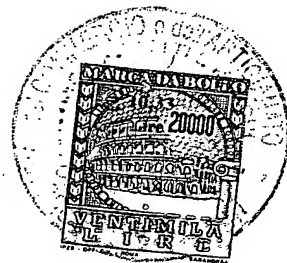
Ing. Barzani & Barzani
Roma s.p.a.

malattia di loro competenza. Per alleviare i disturbi erano state prescritte varie terapie locali con antinfiammatori (FANS), cortisonici e antimicotici e per via generale antistaminici, tutte senza alcun giovamento. La paziente è stata quindi trattata con 50 mg di nicotinammide + 2,5 mg di riboflavina x 2 al giorno, per via orale, e dopo 7 giorni il prurito era scomparso. La terapia è stata proseguita per altri 12 giorni, e successivamente la dose è stata dimezzata per 15 giorni al mese. Ai successivi controlli mensili, la paziente ha riferito sempre assenza di prurito.

2ª serie di prove – terapia in due fasi: dapprima con sola nicotinammide e quindi con associazione nicotinammide-riboflavina

1º caso - uomo dell'età di 78 anni in dialisi trisettimanale – Il paziente era da circa tre anni in dialisi trisettimanale con sedute di quattro ore, e da oltre due anni e mezzo accusava prurito diffuso al tronco e agli arti superiori e inferiori. Per tentare di superare questo inconveniente gli fu prescritta come primo trattamento una dieta iposodica, che, oltre a provocargli ipotensione arteriosa con episodi sincopali, fu senza giovamento per il prurito. Successivamente, gli furono prescritti antistaminici di vario tipo, anche questi senza giovamento. Da ultimo gli fu praticata una seduta dialitica supplementare di tre ore a settimana per quattro settimane con filtro di carbone, ma anche questa senza successo. Al momento di iniziare la terapia secondo l'invenzione il prurito persisteva giorno e notte, impedendogli di dormire. Alla visita, il paziente non presentava alterazioni cutanee che giustificassero tale prurito, ma si notavano molte lesioni da grattamento diffuse a tutto il corpo, rappresentate

Ing. Barzani G. Riccardo
Roma s.p.a.



da escoriazioni lineari, alcune più inveterate con croste da pregresso sanguinamento. La terapia è stata attuata con 50 mg x 2 al giorno di nicotinammide dopo i pasti principali, e dopo un mese e mezzo il prurito era notevolmente ridotto. Il paziente continuava ad assumere 50 mg di

nicotinammide al giorno dopo cena per altri 15 giorni; in seguito assumeva 50 mg, dopo cena, solo il giorno che effettuava la seduta dialitica.

Al successivo controllo, effettuato dopo un mese, il paziente accusava comunque il persistere di un modesto prurito. È stato quindi trattato con l'associazione di nicotinammide, 50 mg, e riboflavina, 2,5 mg, x 2 al giorno, e il prurito è scomparso dopo 5 giorni, senza più ripresentarsi.

2° caso - uomo dell'età di 70 anni in dialisi per insufficienza renale - Da circa 18 mesi il paziente era in dialisi per insufficienza renale cronica terminale, e da oltre un anno accusava prurito diffuso a tutto il corpo durante il giorno, ma soprattutto la notte. Rivoltosi ai medici del reparto presso cui eseguiva dialisi, non aveva ricevuto terapie in grado di alleviare tale prurito. Con un trattamento di 50 mg di nicotinamide x 2 al giorno per os, il paziente aveva ottenuto una notevole riduzione della sintomatologia dopo circa 45 giorni di terapia. Avendo continuato la terapia con dose dimezzata per altri 15 giorni, l'aveva poi sospesa del tutto, e dopo circa 15 giorni il prurito era tornato a crescere gradatamente. Il paziente è stato allora sottoposto alla terapia secondo l'indicazione, con 50 mg di nicotinammide + 2,5 mg di riboflavina x 2 al giorno, per via orale, e dopo 6 giorni il prurito è scomparso. La terapia è proseguita per altri 15 giorni con dosi dimezzate, ed è stata poi sospesa. Al successivo controllo, dopo due mesi, il paziente non riferiva più

Ing. Barzani G. Riccardo
Roma s.p.a.

alcun prurito.

3° caso - donna dell'età di 45 anni con prurito anale e vulvare persistente - La sintomatologia persisteva da circa due anni. Consultato dapprima un gastroenterologo, questi aveva effettuato una rettoscopia con biopsie, che non avevano rivelato alcunché di patologico che giustificasse il prurito. Una schiuma rettale al cortisone, prescritta come possibile rimedio, non aveva dato alcun giovamento. Per il prurito vulvare, la paziente aveva consultato un ginecologo, che non avendo rilevato alcunché di patologico le aveva prescritto cicli di lavande vaginali con blandi disinfettanti e creme al cortisone, le quali non avevano in alcun modo ridotto il prurito. La paziente aveva anche effettuato terapia con antistaminici, ma senza successo. Soffrendo di una imprecisata allergia agli antibiotici, aveva anche praticato tutti i test allergologici necessari, senza che si evidenziassero allergie di sorta. In un secondo tempo era comparso anche prurito persistente sul viso, senza lesioni cutanee. Le è stata pertanto prescritta una terapia con 50 mg di nicotinammide x 2 al giorno per os, dopo i pasti principali; e dopo 60 giorni il prurito era di modesta entità. Ha continuato poi ad assumere 50 mg al giorno di nicotinammide, dopo cena, per 15 giorni e quindi ha sospeso. Dopo circa 15 giorni il prurito ha ricominciato a crescere dapprima lievemente, poi in modo più consistente. La paziente ha iniziato allora la terapia con 50 mg di nicotinammide + 2,5 mg di riboflavina x 2 al giorno, per via orale, e il prurito è scomparso dopo 15 giorni. La terapia è stata proseguita per altri 15 giorni, con dosi ridotte alla metà, e quindi sospesa. Al successivo controllo, dopo due mesi, la paziente non riferiva alcun prurito.

Ing. Barzani & Barzani
Roma s.p.a.

4° caso - donna dell'età di 65 anni con prurito senile - Da circa due anni e mezzo accusava prurito diffuso continuo al torace e agli arti superiori e inferiori, che a volte si attenuava per una settimana senza mai scomparire. Analisi di laboratorio e radiografie non avevano evidenziato patologie di sorta. Consultati alcuni medici, la paziente aveva effettuato terapie a base di antimicotici, antistaminici e cortisonici, senza trarne alcun giovamento. All'inizio della prova clinica la visita rivelava l'assenza di alterazioni cutanee tali da giustificare il prurito, ed è stato diagnosticato un prurito senile. Erano presenti lesioni diffuse da grattamento. La paziente è stata trattata con nicotinammide al dosaggio di 50 mg x 2 al giorno dopo i pasti principali, e dopo 40 giorni il prurito era di modesta entità. La terapia era continuata a dosi dimezzate per altri 15 giorni, e poi era stata sospesa. Dopo circa 10 giorni il prurito tornava a crescere. Si è passati quindi al trattamento con 50 mg di nicotinammide + 2,5 mg di riboflavina x 2 al giorno, per os, e dopo 4 giorni il prurito è scomparso. La terapia con dosi dimezzate è proseguita per 15 giorni, e quindi è stata sospesa. Al controllo dopo due mesi la paziente riferiva di non avere prurito.

5° caso - uomo dell'età di 63 anni con insufficienza renale cronica - Il paziente era affetto da circa 5 anni da insufficienza renale cronica, con valori di creatininemia di 3 mg/100 ml da circa un anno e mezzo, ed era pertanto in dieta ipoproteica. Da circa due anni presentava prurito diffuso di media entità. Su consiglio dei nefrologi che lo avevano in cura aveva assunto antistaminici per un certo periodo, ma senza giovamento. È stato quindi trattato con 50 mg x 2 al giorno di nicotinammide,

Ing. Barzani G. Riccardo
Roma s.p.a.

somministrata dopo i pasti principali, e dopo 35 giorni riferiva solo un prurito di modesta entità. Ha sospeso quindi la terapia. Dopo circa 10 giorni il prurito ha iniziato ad aumentare nuovamente. Si è quindi passati alla terapia con 50 mg di nicotinammide + 2,5 mg di riboflavina x 2 al giorno, per via orale, e dopo 5 giorni il prurito è cessato. Al controllo dopo due mesi, il paziente riferiva che il prurito non era più ricomparso.

3^a serie di prove – terapia con sola nicotinammide

1° caso – uomo dell'età di 68 anni in dialisi trisettimanale – Il paziente era da circa 15 mesi in dialisi trisettimanale con sedute di 4 ore, per insufficienza renale cronica terminale. Da circa tre anni accusava prurito, dapprima agli arti superiori e quindi gradualmente in tutto il corpo, con intensità fortemente crescente, senza segni esterni che ne giustificassero la presenza. I nefrologi che lo avevano in cura gli avevano prescritto dapprima bagni tiepidi per umidificare la cute e in seguito, all'aumentare della sintomatologia, antistaminici, ma il paziente non ne aveva tratto alcun giovamento. È stato quindi trattato con nicotinamide 50 mg x 2 al giorno per via orale, e dopo 65 giorni il prurito si era soltanto attenuato senza scomparire. Ha quindi continuato a prendere 50 mg di nicotinammide dopo ogni seduta dialitica. Ai successivi controlli, ogni due mesi, accusava persistenza di un prurito di modesta entità.

2° caso – uomo dell'età di 61 anni con insufficienza renale – Il paziente presentava da circa tre anni insufficienza renale inaggravante, ed era in terapia dal nefrologo. L'azotemia era di 100 mg % ml e la creatinemia 2,8 mg % ml. Da circa 10 mesi accusava prurito diffuso di grave entità, che non regrediva con le terapie convenzionali attuate dal cu-

Ing. Baranoff-Baranoff
Roma s.p.a.



rante. Ha successivamente seguito la terapia con nicotinammide per via orale, al dosaggio di 50 mg x 2 al dì, e dopo 50 giorni il prurito si è attenuato, senza tuttavia scomparire. Ai controlli periodici successivi il paziente, pur continuando l'assunzione di 50 mg al dì di nicotinammide, riferiva un modesto prurito diffuso a tutto il corpo.

2° caso - donna dell'età di 65 anni con prurito senile - La paziente soffriva di prurito diffuso da circa un anno. Aveva consultato dapprima un dermatologo, che aveva escluso qualsiasi malattia cutanea, ed era stata poi indirizzata ad un internista, che, dopo accurate indagini non aveva evidenziato malattie di sorta. Dato che il prurito era aumentato di intensità, era tornata dal dermatologo, che le aveva prescritto dapprima antistaminici e in seguito terapia termale, dopo che si era concretizzata la diagnosi di prurito senile. È stata quindi trattata con 50 mg x 2 al dì di nicotinammide, per via orale, e dopo circa 45 giorni il prurito si era attenuato di poco. La paziente ha continuato ad assumere la terapia prescritta, e ai successivi controlli mensili riferiva la presenza di un moderato prurito diffuso.

4° caso - donna dell'età di 48 anni con prurito anale e vulvare - La paziente accusava la sintomatologia da circa 18 mesi, con un crescente aumento di intensità. Consultato dapprima un ginecologo, non le era stata riscontrata alcuna patologia vaginale. Tuttavia, le era stata prescritta terapia locale cortisonica ed antimicotica, dalla quale non aveva tratto giovamento. In seguito il gastroenterologo, interpellato per il prurito anale, avendola sottoposta a rettoscopia non aveva rilevato alcuna malattia che giustificasse la sintomatologia, e le aveva prescritto co-

Ing. Baranov G. Baranov
Roma s.p.a.

unque una terapia locale a base di cortisone in schiuma, dalla quale la paziente non aveva tratto alcun beneficio. Si era quindi intrapresa la terapia con 50 mg x 2 al giorno di nicotinammide, per via orale, e dopo 2 mesi si era avuto un alleggerimento della sintomatologia. Ai successivi controlli mensili la paziente riferiva ancora prurito di modesta entità, pur continuando ad assumere 50 mg al giorno di nicotinammide.

Dal rapporto sperimentale che precede si evidenzia la superiore efficacia dell'associazione proposta secondo l'invenzione nella terapia sia delle forme di prurito legate ad insufficienza renale cronica che in quelle definibili "sine materia", rispetto a trattamenti analoghi suggeriti dalla tecnica anteriore, a base della sola nicotinammide.

La presente invenzione è stata descritta con riferimento ad alcune sue forme di realizzazione specifiche, ma è da intendersi che variazioni o modifiche potranno essere ad essa apportate dagli esperti nel ramo senza per questo uscire dal relativo ambito di protezione.

UN MANDATARIO
per se e per gli altri
Marina Banchetti
(N° d'iscr. 483)

Marina Banchetti

Ing. Bassano G. Ranardo
Roma s.p.a.



RIVENDICAZIONI

1. Uso di un'associazione di acido nicotinico o di nicotinammide con riboflavina per la produzione di un preparato per la terapia e/o la profilassi del prurito associato ad insufficienza renale cronica (prurito uremico, prurito dei dializzati) e di forme di prurito non riconducibili a lesioni organiche.

2. Uso secondo la rivendicazione 1, in cui dette forme di prurito non riconducibili a lesioni organiche comprendono prurito senile, prurito vulvare, prurito scrotale e prurito anale.

3. Uso secondo la rivendicazione 2, in cui detta associazione comprende acido nicotinico o nicotinammide e riboflavina in un rapporto ponderale reciproco compreso tra 40:1 e 10:1.

4. Uso secondo la rivendicazione 3, in cui detta associazione comprende nicotinammide e riboflavina in un rapporto ponderale reciproco pari a 20:1.

5. Uso secondo ognuna delle rivendicazioni precedenti, per la produzione di un preparato per somministrazione orale o parenterale.

6. Composizione per la terapia e/o la profilassi del prurito associato ad insufficienza renale cronica (prurito uremico, prurito dei dializzati) e di forme di prurito non riconducibili a lesioni organiche comprendente, come principi attivi, acido nicotinico o nicotinammide e riboflavina.

7. Composizione secondo la rivendicazione 6 per la terapia e/o la profilassi di forme di prurito non riconducibili a lesioni organiche, che comprendono prurito senile, prurito vulvare, prurito scrotale e prurito

Ing. Barsano & Fiorardo
Roma s.p.a.

8. Composizione secondo le rivendicazioni 6 o 7 comprendente acido nicotinico o nicotinammide e riboflavina in un rapporto ponderale reciproco compreso tra 40:1 e 10:1.

9. Composizione secondo ognuna delle rivendicazioni 6-8 in forma di preparato per somministrazione orale o parenterale in un veicolo farmaceuticamente accettabile.

10. Composizione per il trattamento del prurito uremico e di forme di prurito non riconducibili a lesioni organiche e relativo uso secondo le rivendicazioni 1-9, sostanzialmente come sopra descritti.

ROMA, 17 MAG. 1999

p.p. Giampiero VALLETTA

ING. BARZANO' & ZANARDO ROMA S.p.A.

UN MANDATARIO
per se e per gli altri
Marina Banchetti
(N° d'iscr. 463)

Marina Banchetti

MB



*Ing. Barzano' & Zanardo
Roma S.p.A.*

THIS PAGE BLANK (USPTO)